

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1943
ANNÉE 1946

366
N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

USUNIER (André, René, Paul)

Né le 27 Janvier 1915 à Montmirail (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Décembre 1943

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES SUR LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (Maladie de Pfeiffer)

Président : M. BÉNARD, Professeur

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

N^o

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

USUNIER (André, René, Paul)

Né le 27 Janvier 1915 à Montmirail (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Décembre 1943

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES SUR LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (Maladie de Pfeiffer)

Président : M. BÉNARD, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1946

DOYENS HONORAIRES :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY et TIFFENEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON et TIFFENEAU.

DOYEN	BAUDOUIN
ASSESEUR	LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Assistance Médico-Sociale.....	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Clinique: cardiologique	DONZELOT.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	ABRAMI.
Cliniques médicales.....	FIESSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales.....	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique.....	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	PROISIER.
Clinique urologique	FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

PROFESSEURS (suite)

MM.

Hydrologie thérapeutique et climatologie.	JUSTIN BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STPOHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE (M.) (Chimie médicale), LAROCHE (G.) (Médecine Générale), OLIVIER (Anatomie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
anatomie	CORDIER.		GARCIN.
	N...		DE GENNES.
anatomie pathologique.	DELARUE.		HAGUENEAU.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS		LELONG.
actériologie	BONNET.	Médecine générale	LENEGRE.
chimie médicale	N...		MARCHAL.
	AMELINE.		MOLLARET.
	FEVRE.		MOUQUIN.
	FUNCK-BRENTANO		SOULIE.
	MENEGAUX.	Médecine légale	DESOLLE.
chirurgie générale	PATEL.		DIGONNET.
	SICARD.	Obstétrique	LACOMME.
	N...		SUREAU.
	N...		N...
	N...	Ophthalmologie	RENARD.
Listologie	BULLIARD.	Oto-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.
hydrologie	N...	Parasitologie	LAVIER.
hygiène	N...	Parasitologie coloniale ..	N...
	BARIETY.	Pathologie expérimentale.	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
	BOULIN.		N...
Médecine générale	BROUET.	Physiologie	RICHEL.
	CACHERA.		N...
	COSTE.	Physiologie médicale....	DESGREZ (H.).
	DELAY.	Thérapeutique	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique), PIÉDELIEVRE (Médecine légale), VAUDESCAL
(Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES ECALLE.
Clinique obstétricale	
Clinique médicale	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE Guy. MOREAU. FEY
Clinique urologique	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Puériculture	N... LEDOUX-LEBARD. DECHAUME.
Radiologie clinique	
Stomatologie	

	• MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

	MM.
Bibliothécaire en Chef	A. HAHN.
Bibliothécaires	MMiles DUMAITRE, GOI- CHON, LAURENT.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*Qui fut pour moi un modèle
de travail.*

A MA MERE

*Pour tout ce que sa vie re-
présente envers moi d'abnéga-
tion et de tendresse infinie,
j'offre ce témoignage de ma
reconnaissante affection.*

A MON FRERE

*Qui a toujours été pour moi
un ami sincère et me prodigua
de tout cœur une aide efficace.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENARD

*Qui a bien voulu nous faire
le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*Qu'il vueille bien trouver ici
l'hommage de notre reconnais-
sance et de notre profond res-
pect.*

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE PARIS

INTRODUCTION

L'intérêt que les chercheurs attachent actuellement à la maladie de Pfeiffer se traduit par la multiplicité des publications que cette affection a suscitées ces dernières années. Mais loin d'en avoir précisé la nosologie et l'étiologie, il semble que ces travaux, avec leurs conclusions, leurs constations et leurs hypothèses assez divergentes, rendent encore plus confus le cadre clinique, et parfois la nature même de la maladie. Décrits sous le nom d'*angine à monocytes*, de *mononucléose infectieuse*, de *maladie de Pfeiffer*, les symptômes cliniques sont attribués par les uns à un virus, par les autres à un bacille. Mais dans aucun cas le germe pathogène n'a pu être isolé, et encore moins identifié. Nous en sommes encore à la période des recherches et des expériences, et c'est pourquoi il nous a paru intéressant, dans un exposé d'ensemble, de faire le point des conclusions qui se dégagent à l'heure actuelle des travaux récents parus sur la question.

*
**

Nous avons adopté le plan de travail suivant : Après un rappel historique des travaux parus depuis

PFEIFFER, en 1889, nous donnerons un aperçu des formes cliniques que peut revêtir la maladie qui nous occupe ; l'exposé des recherches bactériologiques et sérologiques sera suivi d'une étude anatomo-pathologique telle qu'elle peut être faite d'après les biopsies effectuées chez l'homme. Enfin, en utilisant ces diverses données, nous essayerons de faire la synthèse des théories étiologiques qui méritent d'être retenues.

II. HISTORIQUE

On décrit actuellement la maladie de Pfeiffer, ou fièvre ganglionnaire, ou encore mononucléose infectieuse, comme une maladie aiguë, contagieuse, assez fréquemment épidémique, causée vraisemblablement par un agent pathogène spécifique, jusqu'ici inconnu. La maladie se caractérise par de la fièvre, une réaction générale du système lymphatique avec hypertrophie des ganglions, surtout dans la région cervicale, un tableau hématologique « lymphatique » particulier, la formation d'anticorps spécifiques dans le sérum, une angine intense, une splénomégali fréquente, parfois de la conjonctivite, une éruption type roséole, de l'hématurie, de l'hépatomégalie, de l'ictère, exceptionnellement des symptômes de méningite ou de méningo-encéphalite. Ce syndrome, décrit d'abord chez l'enfant, n'épargne aucun âge de la vie ; mais on l'observe généralement chez des sujets au-dessous de 30 ans. Dans l'ensemble on peut considérer que le pronostic est bénin, les cas mortels étant exceptionnels en regard du nombre des observations.

La première appellation proposée pour cette affection est due à FFEIFFER qui, le premier, décrivit une fièvre ganglionnaire, « Drüsenfieber ». Le terme de

mononucléose infectieuse fut introduit par SPRUNT et EVANS, qui ne surent pas rapprocher ce tableau clinique de celui de la maladie de PFEIFFER. Actuellement les deux noms sont également utilisés, bien que les Américains paraissent préférer celui de mononucléose infectieuse.

L'isolement de la mononucléose infectieuse comme une entité clinique a une histoire intéressante, que LEHNDORFF et SCHWARZ, GLANZMANN et TIDY ont rapportée en détail. Nous ne ferons qu'en indiquer les étapes principales.

Dès 1885 FILATOW décrivait, dans un *Traité des Maladie des Enfants*, une hypertrophie idiopathique des ganglions lymphatiques (« idiopathische Lymphdrüenschwellung ») observée chez plusieurs enfants, et qui paraît bien être la maladie qui nous intéresse. Quatre ans plus tard, PFEIFFER devait donner au Congrès des Sciences naturelle de Cologne la description désormais classique à laquelle son nom devait rester attaché. Il s'agissait d'un gonflement caractéristique des ganglions cervicaux, associé à une hépatosplénomégalie ; s'il mit bien en lumière le caractère épidémique de l'affection, il ne sut pas discerner les altérations hématologiques typiques. L'assemblée fournit immédiatement un premier noyau d'observations analogues qui vinrent constituer le dossier de la maladie de Pfeiffer. Dans la discussion qui suivit cet exposé, HEUBNER signala un cas compliqué d'hématurie.

En 1890 RAUCHFUSS et VON STARCK vérifiaient ces observations et, l'année suivante, PROTASSON ajoutait

aux symptômes déjà décrits la conjonctivite et l'éruption cutanée. DESPLATS rapporta en 1894 plusieurs cas personnels d'hypertrophie ganglionnaire généralisée, et la même année HOERSCHELMANN soulignait la fréquence de l'angine. La première épidémie d'importance fut signalée par PARK WEST en 1896 en Amérique. Des statistiques furent établies à la fin du siècle par THORNTON, DURNO, BYERS, WILLAIS, BELOTTI et FEDELE.

De 1900 à 1920, la maladie de Pfeiffer paraît quelque peu tomber dans l'oubli. Quelques observations isolées sont dues à COMBY, HOCHSINGER, TRAUTMANN, SCHLEISSNER, qui discutent la réalité de la maladie. GLANZMANN va même jusqu'à avancer l'hypothèse que la mononucléose infectieuse a disparu du continent pendant cette période. Cependant c'est à CRUSCHMANN que l'on doit en 1906 une description hématologique précise, dans un cas de mononucléose qu'il diagnostique d'ailleurs parotidite épidémique, confusion assez rarement faite. C'est TURK qui en 1907 paraît intéressé le premier par la réaction lymphoïde du sang, au cours de deux observations parues dans un article intitulé « Septische Erkrankung mit Verkrümmung des Granulocystensystems ». Cet auteur est frappé de la surprenante rapidité avec laquelle ses malades se rétablirent, et parle d'une variété de lymphomatose subleucémique. MARCHAND en 1913 décrit un cas analogue, qu'il attribue à une affection jusqu'ici inconnue. CABOT parle cette même année de la lymphocytose infectieuse et, en 1918, DEUSSING d'une « angine pseudo-diphthérique avec réaction lymphatique ».

Deux ans plus tard, SPRUNT et EVANS rapportent un certain nombre d'observations typiques qu'il groupent sous le nom de mononucléose infectieuse. En 1921 LETHEBY TIDY et MORLEY décrivent le premier cas diagnostiqué fièvre ganglionnaire avec lymphocytose, et lui attribuent la même origine qu'à la mononucléose infectieuse précédemment signalée par SPRUNT et EVANS. Ils considèrent l'affection comme une maladie aiguë, générale, une entité clinique autonome, et non simplement une infection locale. Cette conception était immédiatement adoptée par la plupart des chercheurs et des cliniciens, et en 1928 CHEVALLIER et E. SCHWARZ, l'angine à lymphoblastes de PREUSS, la réaction lymphatique de BROGSITTER, la lymphadénie aiguë avec lymphocytose de DOWNEY et LAC KINLEY, ainsi qu'un certain nombre de leucémies bénignes, n'étaient que des variantes cliniques d'une seule et même maladie, la maladie de PFEIFFER et TURK.

Les récentes recherches sérologiques ont prouvé que cette conception était justifiée. De 1924 à 1930, HAGANUTZIU, DEICHER, TANIGUCHI, DAVIDSOHN, entre autres, ont montré la présence d'anticorps de Forssman en quantité notable chez les individus ayant reçu des injections de sérum de cheval, ou atteints de la maladie sérique. PAUL et BUNNELL en 1932, par des expériences sur une vaste échelle, montrèrent que la mononucléose infectieuse était la seule autre maladie dans laquelle un taux aussi élevé d'anticorps de Forssman pouvait être observé. DAVIDSOHN, BAILEY et RAFFEL ont à leur tour montré que ces anticorps hétérophiles

du sérum provenant de malades atteints de mononucléose infectieuse n'étaient pas identiques aux anticorps de Forssman, et qu'ils étaient probablement spécifiques pour la maladie. La grande valeur de la réaction d'hétéro-agglutination de PAUL et BUNNEL pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse a été soulignée dans un grand nombre de travaux récents.

*
**

Bien que le syndrome de la mononucléose infectieuse ait souvent été considéré comme une mode de réaction spécifique et individuel de l'organisme vis-à-vis de diverses infections des voies aériennes supérieures (LABRE, GALLOIS, DELCOURT, FINKELSTEIN, FISCHL), de septicémies (CABOT, MARCHAND) ou d'une intoxication intestinale (V. STARCK, TRAUTMANN, HOCHSINGER), de nombreux chercheurs, pensant avoir à faire à une maladie autonome, ont tenté d'en définir son origine étiologique. On a donc essayé d'isoler un agent pathogène du sang, des ganglions lymphatiques, des amygdales, de l'urine et de la salive des malades atteints de mononucléose infectieuse. Les résultats de ces recherches ont été rapportés en 1932 par LEHN-DORFF et SCHWARZ d'une part, NYFELDT d'autre part. Le seul point commun de ces travaux très divers, c'est l'impossibilité où ont été les chercheurs de mettre en évidence l'agent pathogène responsable de la maladie.

Les recherches ont d'abord porté sur la flore bactérienne des prélèvements amygdaliens et des sécré-

tions nasopharyngées. On a généralement trouvé un tableau banal, très polymorphe, avec des coques, hémolytiques et non-hémolytiques, de disposition variable, des fusiformes et des spirochètes, mais sans prédominance, d'un micro-organisme donné (LEHNDORFF). L'opinion la plus couramment admise a cependant été que la mononucléose infectieuse était due à un streptocoque (KORSAKOFF, LUBLINSKI, COMBY, COLEMAN entre autres). D'autre part, SVHEER et KORSAKOFF ont trouvé du streptocoque dans l'urine de leurs malades. SCHMIDTHEINY a obtenu du streptocoque hémolytique dans les cultures de suc duodéal.

On a également signalé des bacilles diphtériques dans les prélèvements faits au niveau de la gorge et dans les extraits de ganglions lymphatiques ; mais il s'agissait de germes non pathogènes, sauf dans le cas de COON et THEWLISS. Cependant des bacilles diphtériques vrais ont été obtenus dans les cas de HRABOWSKY, GLANZMANN, LEHNDORFF, où il s'agissait d'angine à fausses membranes ; mais ces auteurs n'ont pas pu définir si ces micro-organismes avaient eu un rôle pathogène.

FRIEDEMANN et ELKELES ont pensé que la mononucléose pouvait être une réaction générale du système lymphatique à une fusospirillose généralisée. BLOEDORN et HOUGHTON, ZIKOWSKY ont attribué à cette symbiose bactérienne un rôle pathogène ; BALBRIDGE a trouvé du bacille de Vincent dans un certain nombre de cas concernant d'autres affections : aussi devaient-ils refuser à ce germe tout rôle étiologique dans la mononucléose infectieuse. C'est en vain que

BALDRIGE rechercha le spirochète dans le sang et le liquide des ganglions lymphatiques des malades atteints de mononucléose.

Les nombreuses hémocultures qui ont été pratiquées par divers auteurs sont demeurées négatives, ou sans signification. De même l'injection de sang ou de suspension d'extraits ganglionnaires. Jamais le B. K. n'a pu être mis en évidence.

CHEVALLIER, devant l'impossibilité de transmettre l'affection aux petits animaux de laboratoire, et pensant que la mononucléose était peut-être une forme de leucémie, injecta à des poulets du sang et des suspensions d'extraits ganglionnaires. Les résultats furent encore négatifs. L'hypothèse fut alors soulevée d'un virus possédant une affinité spécifique lymphotrope. WISING rapporta en 1938 un certain nombre d'expériences préliminaires pouvant étayer cette conception. Des singes, inoculés avec une suspension ganglionnaire de cultures aérobies et anaérobies, présentèrent une affection très voisine de la mononucléose infectieuse humaine. En 1939 VAN DEN BERGHE et LIESSENS réussissaient à passer un virus filtrant d'un malade à un singe. Mais le tableau clinique de la maladie dont était atteinte l'homme ne paraissait pas très caractéristique de la mononucléose, en particulier au point de vue hématologique.

Parmi les recherches récentes, il convient de retenir celles de NYFELDT et celles de JOHN BLAND. En 1929, NYFELDT montrait qu'il avait trouvé le germe pathogène responsable de la mononucléose, un bacille diphtéroïde, qu'il appela bacterium puis *Listerella*

monocytogenes hominis. Huit ans plus tard cet auteur signalait qu'il avait isolé ce germe dans 3 cultures sur 10 cas examinés. La croissance a lieu après une incubation à 37° pendant 12 à 14 jours, en milieu peptone-Chapoteau. Une souche fut également obtenue sur du foie et bouillon Vita en 3 à 4 jours. Cependant dès le second jour la culture contenait une grande quantité de micro-organismes mobiles Gram-positifs. L'année suivante cet auteur obtenait des cultures en 6 à 11 jours, à partir du liquide céphalo-rachidien de malades présentant de légers symptômes méningés. Ces germes ont été agglutinés dans un cas par le sérum du malade à la dilution de 1 : 250, et dans un autre cas à 1 : 3.200 ; mais l'argument n'était pas convaincant, puisque, ainsi que l'a montré BERGSTRAND, les bacilles diphtéroïdes saprophytes peuvent donner une agglutination spécifique avec le sérum homologue.

NYFELDT inocula par voie veineuse à des lapins les souches qu'il avait cultivées, et ces bacilles parurent pathogènes sur l'animal, qui présenta de la leucocytose et, dans un certain nombre de cas, une neutropénie relative ; de plus on observa l'apparition de monocytes à noyau anormal. Les ganglions lymphatiques et la rate présentèrent les caractères typiques d'une infection aiguë. D'après ces expériences sur l'animal, NYFELDT tira des conclusions sur la mononucléose humaine, ce qui fut d'ailleurs beaucoup discuté par d'autres auteurs. Jusqu'ici aucune autre recherche n'a confirmé la conception de NYFELDT sur l'étiologie infectieuse de la mononucléose.

C'est en 1930 et 1931 que JOHN BLAND rapporta le

résultat d'une série d'expériences sur l'animal. L'inoculation de sang citraté prélevé chez un homme atteint de mononucléose infectieuse a provoqué chez le lapin une maladie aiguë susceptible de multiples passages. Cette affection ne différait en aucune façon, cliniquement ou pathologiquement, de la maladie provoquée par l'inoculation d'une souche de « toxoplasma cuniculi » du lapin. Inoculé à des singes, le sang de ces lapins provoquait une maladie assez comparable à la mononucléose infectieuse humaine, au moins au point de vue hématologique. Cependant des différences cliniques, et l'existence d'infections par protozoaires chez le lapin, enlèvent du poids à cette théorie étiologique de la mononucléose infectieuse.

III. ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique de la mononucléose infectieuse présente de grandes variantes symptomatiques. Dans l'ensemble, c'est l'image d'une infection aiguë, mais dominée par tels ou tels signes ou symptômes qui en modifient profondément l'aspect général. Depuis longtemps on a distingué le type « Pfeiffer », dominé par l'hypertrophie plus ou moins généralisée des ganglions lymphatiques, l'adénite cervicale étant généralement prédominante, et le type « angine à monocytes » de SCHULTZ, dit également angine nécrotique. Cependant TIDY a souligné que la maladie présente assez fréquemment l'aspect d'une fièvre prolongée sans lymphadénie ni angine, et appelle cette variété le « type fébrile ». La classification est d'ailleurs assez superficielle, puisque l'association de l'angine et de la lymphadénie n'est pas rare, mais correspond dans l'ensemble à des cas cliniques banaux fréquemment rencontrés. Moins fréquentes d'ailleurs sont les observations qui, aux caractéristiques de la mononucléose, associent par exemple la néphrite, l'hépatite, la méningo-encéphalite, un exanthème, une périamygdalite, ou une pneumonie vraisemblablement

secondaires. A tous ces cas, un trait hématologique demeure commun : la mononucléose avec lymphocytose relative, et l'apparition de lymphocytes pathologiques caractéristiques, une hyperplasie particulière à grosses cellules pléomorphes, dans les coupes histologiques des ganglions hypertrophiés et, dans la majorité des cas, la formation dans le sang de substances immunisantes hémolytiques et agglutinisantes vis-à-vis des érythrocytes du mouton.

MAC KINLEY en 1935 a montré que, par ordre de fréquence, les signes cliniques étaient : la fièvre, l'angine, la splénomégalie, la céphalée, l'angine tardive, les symptômes abdominaux, les frissons, l'ictère, l'éruption ; la durée de l'évolution a été, dans les observations de cet auteur, en moyenne de 8 à 10 jours. WISING ne donne pas le même ordre de fréquence aux symptômes qu'il a notés : hypertrophie des ganglions lymphatiques, surtout cervicaux, mais aussi auxillaires, puis inguinaux, la fièvre, l'angine, l'hypertrophie splénique, le malaise général, les complications gastro-intestinales, la conjonctivite, l'ictère, enfin l'éruption ; dans aucun cas il n'a noté d'hématurie. Ses 27 observations peuvent se résumer comme suit :

1. Homme de 21 ans, maladie à type lymphadénite-angine, durée 14-20 jours, température maxima 39°9 : début subaigu avec hypertrophie des ganglions cervicaux et avillaires ; à l'admission 38°4, angine grave, exanthème, rate perceptible.

2. Homme de 21 ans, type lymphadénie-angine, évoluant en 7 et 14 jours ; début subaigu avec fièvre, dys-

phagie, hypertrophie ganglionnaire généralisée ; à l'hospitalisation température à 38°9, angine grave, pas d'exanthème ni de splénomégalie.

3. Homme de 27 ans ; type lymphadénie angine, début subligu, hypertrophie des ganglions cervicaux, légère dysphagie, température maxima 37°6, rate perceptible, pas d'exanthème.

4. Homme de 22 ans, type lymphadénie-angine, début subaigu avec fièvre à 39°3, dysphagie et ganglions cervicaux suivis d'une hypertrophie généralisée ; rate perceptible.

5. Femme de 23 ans, type lymphadénie angine, début subaigu avec 37°6 et légère dysphagie. Hypertrophie généralisée de tous les ganglions, surtout accentuée dans la région cervicale. Rate non perceptible.

6. Homme de 24 ans, type lymphadénie angine, début subaigu avec fièvre, douleur et sensibilité au niveau de l'abdomen ; à l'admission 39°6, angine, ganglions cervicaux, rate perceptible.

7. Femme de 19 ans, type fébrile, début brusque à 39°6, malaise général. A l'admission quelques ganglions cervicaux, ni angine ni splénomégalie.

8. Homme de 24 ans, type angineux, début aigu avec angine, dysphagie, fièvre et malaise général. Quelques ganglions cervicaux, angine intense, 38°1, rate non perceptible.

9. Homme de 23 ans, type angineux, début aigu avec dysphagie, angine et fièvre. Température à 39°2, quelques ganglions cervicaux, pas de splénomégalie.

10. Homme de 18 ans, type angineux, début aigu avec dysphagie et 38°6, petits ganglions cervicaux, rate non palpable.

11. Homme de 25 ans, type angine-lymphadénie, début subaigu avec malaise général, angine et température subfébrile : 37°6, s'élevant par la suite à 39°5. Hypertrophie ganglionnaire généralisée, rate non perceptible.

12. Femme de 20 ans, type ganglionnaire, malaise général aigu avec céphalée intense, 39°2, conjonctivite et œdème palpébral prononcé, hypertrophie ganglionnaire généralisée, rate non perceptible.

13. Homme de 18 ans, type angineux-ganglionnaire, début aigu avec fièvre, angine et hypertrophie ganglionnaire généralisée 39°, splénomégalie.

14. Homme de 24 ans, type fébrile, début aigu avec fièvre élevée et douleurs multiples, 39°3, par la suite légère hypertrophie ganglionnaire, pas d'angine ni de splénomégalie.

15. Homme de 24 ans, type angine, début subaigu avec fièvre et angine, 39°3, légère hypertrophie des ganglions cervicaux, angine, rate non perceptible.

16. Femme de 19 ans, type angine, début aigu avec angine et hyperthermie, à l'admission 39°2, angine et légère hypertrophie des ganglions cervicaux, rate perceptible.

17. Femme de 14 ans, type angine-lymphadénie, début aigu avec dysphagie et hyperthermie. A l'admis-

sion 39°2, angine et hypertrophie des ganglions cervicaux, pas de splénomégalie.

18. Femme de 17 ans, type fébrile, début subaigu, fièvre, céphalée, vomissements, hyperalgésie unilatérale, à l'admission température 38°9, légère hypertrophie ganglionnaire généralisée, ictère léger (Meulengracht 18) ; rate perceptible.

19. Femme de 24 ans, type angine, début aigu avec angine et hyperthermie, à l'admission 38°6, angine intense et légère hypertrophie des ganglions cervicaux. Rate perceptible.

20. Homme de 26 ans, type angine-lymphadénie, début subaigu avec fièvre élevée, angine et ganglions lymphatiques cervicaux. A l'admission 38°6, hypertrophie ganglionnaire généralisée, angine, rate non perceptible.

21. Homme de 17 ans, type angine, début aigu avec fièvre et angine, légère hypertrophie ganglionnaire généralisée, 39°1, rate perceptible.

22. Homme de 23 ans, type ganglionnaire angineux, début aigu avec des frissons, de la fièvre, de la dysphagie ; à l'admission 39°1 ; angine et hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques ; rate non perceptible.

23. Femme de 31 ans, type angine-lymphadénie, début aigu avec hyperthermie, œdème palpébral, angine et ganglions cervicaux. A l'admission 38°8, angine et hypertrophie ganglionnaire généralisée. Rate non perceptible.

24. Homme de 19 ans, type angine-lymphadénite, début subaigu avec hypertrophie des ganglions cervicaux, malaise général et fièvre élevée. A l'admission 38°6, hypertrophie généralisée des ganglions lymphatiques, angine modérée. Splénomégalie importante.

25. Homme de 23 ans, type angineux, début subaigu avec angine et hyperthermie ; à l'admission 40°2, angine et légère hypertrophie des ganglions cervicaux, rate normale.

26. Homme de 28 ans, type glandulaire, début subaigu avec fièvre élevée, malaise général et hypertrophie des ganglions cervicaux. A l'admission 39°8, hypertrophie généralisée des ganglions, angine insignifiante. Rate non perceptible.

27. Fille de 13 ans, début aigu avec fièvre, malaise général, œdème palpébral, angine. A l'admission température à 37°9, angine grave, œdème palpébral et hypertrophie ganglionnaire généralisée. Rate non perceptible.

IV. ETUDE BACTERIOLOGIQUE

Les cultures hématologiques en série les plus récentes sont celles que WISING a entreprises en 1942. Les prélèvements ont été effectués sur des malades atteints de mononucléose infectieuse, à la période fébrile, au-dessus de 38°, et plus souvent entre 38°5 et 39°5. Dans aucune des 30 cultures, un germe a été trouvé au bout de 4 ou 5 semaines, en dehors de quelques staphylocoques blancs et de quelques germes diphtéroïdes. De même, des cultures de suspension de tissu prélevé au niveau de ganglions lymphatiques sont demeurées stériles en 4 ou 5 semaines. Là encore, dans quelques échantillons, on a constaté la présence de bacilles pseudo-diphtériques et de staphylocoques.

Nous avons vu que pour NYFELDT la mononucléose infectieuse était due à un micro-organisme appartenant à la famille des *Listerella*, le sérum des malades chez qui ce germe avait été trouvé étant susceptible d'agglutiner ces bacilles. Des recherches de contrôle entreprises par WISING sur des souches fournies par NYFLEDT ont apporté la preuve bactériologique des constatations de ce dernier auteur. L'inoculation des

souches de Nyfeldt au lapin a montré, chez l'animal mort spontanément, dans un tableau clinique de toxémie aiguë, qu'il n'existait aucune altération microscopique ni macroscopique, aucune tuméfaction ganglionnaire, malgré la présence dans le sang des micro-organismes de Nyfeldt ; dans aucun cas on n'a noté une réaction monocyttaire spécifique.

L'inoculation au singe du bacille de Nyfeldt provoque chez cet animal un tableau infectieux rapidement mortel, avec méningite et encéphalite suppurées. Mais aucune réaction lymphatique n'a pu être mise en évidence, ni hypertrophie ganglionnaire, ni lymphocytose sanguine, ni apparition de monocytes ou lymphocytes pathologiques dans le sang. Le tableau clinique observé correspond bien à celui décrit par un certain nombre de chercheurs à la suite de l'inoculation à l'animal de la souche *Listerella*, et identique également à l'affection que détermine ce germe chez l'homme. Mais il paraît impossible d'établir une corrélation quelconque entre cette infection à *Listerella* et la mononucléose infectieuse de Pfeiffer humain.

V. ETUDE SEROLOGIQUE

Une série d'expériences a été entreprise par différents chercheurs, en particulier par WISING, afin de déterminer si la mononucléose infectieuse provoquait la formation d'anticorps vis-à-vis du bacille de NYFELDT, et si l'antisérum donnait de l'hétéro-agglutination vis-à-vis des bacilles de cet auteur.

Une première série de recherches faites chez des convalescents de mononucléose infectieuse a montré qu'il n'existait pas de différence dans la cutiréaction par application intra-dermique du bacille de NYFELDT chez les sujets ayant eu récemment la maladie de Pfeiffer et chez les contrôles bien portants.

De même les réactions d'agglutination et de floculation n'ont pas mis en évidence un taux accru d'anticorps vis-à-vis du bacille de NYFELDT dans le sérum de convalescents de la maladie de Pfeiffer par rapport aux contrôles, malgré une forte production de corps immunisés mise en évidence, chez les convalescents, par les titres élevés en hétéro-agglutinines.

Enfin, une nouvelle série d'expériences montra que l'antisérum humain, avec titre élevé pour le bacille de NYFELDT, ne contient pas des quantités accrues

d'hétéro-agglutinines avec le test de BUNNELL et PAUL. Deux souches différentes ont été agglutinées par le sérum obtenu après immunisation d'une seule des deux souches. On n'a pas davantage constaté de différence dans la réaction de sujets normaux et de convalescents de la maladie de Pfeiffer vis-à-vis de l'injection intra-veineuse de bacilles de NYFELDT en suspension stérile.

De ces diverses expériences on peut dire que les immuno-corps vis-à-vis des souches de *Listerella* de NYFELDT n'ont pu être mis en évidence chez des convalescents de mononucléose infectieuse à des taux supérieurs à ceux obtenus chez des sujets normaux, qu'il s'agisse d'injections intra-veineuses d'antigène, de tests cutanés, de la recherche d'agglutinines ou de la réaction de floculation de Muller-Wassen. L'antisérum humain vis-à-vis des souches de bacilles de NYFELDT, dans les réactions de floculation positives et à des taux élevés d'agglutinines, ne contient pas plus d'agglutinines que celui des sujets normaux.

L'inoculation expérimentale à des lapins et à des singes, suivie d'autopsies et d'examens histologiques, n'a provoqué chez ces animaux aucune lésion pathognomonique de la mononucléose infectieuse : le tissu lymphatique a conservé son aspect normal, une structure habituelle, en particulier au niveau des ganglions ; toutes les cultures aérobies et anaérobies d'extraits ganglionnaires sont demeurées stériles.

Par contre, il a été possible d'inoculer la maladie à des volontaires, en leur injectant 250 cc de sang prélevé chez un sujet atteint de mononucléose infec-

tieuse typique. Le tableau clinique et hématologique réalisé fut le suivant : à partir du cinquième jour, et en l'absence de tout symptôme objectif ou subjectif, le nombre des lymphocytes pathologiques commença à s'élever, alors que ce n'est qu'au dix-neuvième jour que l'angine et le malaise général apparurent. Au 20^e jour, on nota une lymphocytose relative rapidement développée, alors qu'au 28^e jour la monocytose atteignait 74 %. L'angine augmenta d'intensité, les amygdales devenant extrêmement douloureuses et enflammées, avec des foyers de nécrose. La dysphagie, le mauvais état général et la fièvre, l'apparition de nombreuses tuméfactions ganglionnaires, en particulier dans les régions axillaire et inguinale, complétèrent le tableau clinique. Au bout d'une semaine, soit au 35^e jour de la transfusion, les symptômes objectifs et subjectifs disparurent rapidement, l'hypertrophie ganglionnaire diminua, la mononucléose s'abaisa à 52 puis à 47 %, les lymphocytes présentant des noyaux morphologiquement particuliers. Alors que le donneur avait un titre d'agglutinines de 1 : 128, le receveur n'atteignit au 20^e et 27^e jour qu'un titre de 1 : 32. Une biopsie faite au 16^e jour de l'inoculation au niveau d'un ganglion lymphatique montra une réaction réticulo-endothéliale marquée, avec hyperplasie et prolifération de l'endothélium. En somme, après une incubation de 18 jours environ, se réalisa un tableau complet, clinique, hématologique, sérologique et pathologique, de mononucléose infectieuse typique.

VI. ETUDE HISTOLOGIQUE

L'examen microscopique de tissu prélevé au niveau de ganglions hypertrophiés et d'amygdales au stade aigu de la maladie a montré que, dans tous les cas de mononucléose infectieuse, il existe des altérations macroscopiques et microscopiques typiques.

Les ganglions ont un volume variant entre celui d'un pois et celui d'une noisette ; ils ont une couleur gris-rouge, sont de consistance molle, et sans réaction inflammatoire du tissu environnant. La face de section est spongieuse, finement granulée, et de même coloration que l'extérieur.

Au point de vue microscopique, ce qui frappe est l'extrême variété ou l'irrégularité de la structure. L'architecture ganglionnaire générale est détruite, et remplacée par une hyperplasie de grosse cellules rappelant l'image de la maladie de Hodgkin. On trouve quelques amas punctiformes de lymphocytes évoquant la leucémie lymphatique. L'hyperplasie générale paraît dominée par une prolifération des éléments réticulo-endothéliaux, donnant un aspect de tissu composé d'ilôts ou de cordons de grandes cellules claires avec des noyaux irréguliers, vésiculés,

pauvres en chromatine. Il existe en outre de grandes cellules mononucléées avec un noyau particulier, évoquant les lymphocytes sanguins pathologiques. Les vaisseaux sanguins et lymphatiques peuvent être bourrés exclusivement de mononucléaires, grands ou petits. Le protoplasme est granulé et rougeâtre, et se colore surtout dans les zones périnucléaires. La fréquence des mitoses est grande dans certaines coupes. Nulle part on ne trouve de cellules géantes renfermant plus de deux noyaux. Des mastzellen siègent le long des parois capillaires et vasculaires. Les neutrophiles polymorphonucléaires et les éosinophiles sont très rares.

Cette image ganglionnaire se retrouve au niveau des coupes des amygdales ; en particulier on note une réaction inflammatoire non spécifique avec de très nombreux éléments lymphocytaires.

Dans aucune des coupes on ne trouve à l'examen directs de bacilles dans les suspensions de ganglion ou dans les fragments de tissu ganglionnaire colorés au bleu de méthylène, méthode de Neisse, Gram ou Ziehl-Nielsen.

Dans les frottis directs de ganglions lymphatiques et dans des coupes, on a constaté des structures punctiformes, surtout intra-cellulaire, granulaires, de dimensions uniformes. La coloration de coupes très fines a montré des noyaux foncés et un protoplasme pâle. Les granulations d'héparine des mastzellen d'Ehrlich avaient une coloration métachromatique violet sombre. Certaines grosses cellules avaient des granulations violettes, parfois entourées d'un halo

plus clair. Ces structures étaient difficiles à distinguer des granulations d'héparine. Mais nulle part on n'a pu mettre en évidence de structures pouvant correspondre à des micro-organismes.

FROSCHE, qui a mis au point la technique de KOHLER pour la photographie sous U. V. susceptible d'identifier bacilles et virus, ne l'avait pas appliquée à la mononucléose ; aussi WISING a-t-il effectué une série de microphotographies sous lumière ultra-violette, et obtenu des images constantes. En dehors de masses de lymphocytes et de cellules plasmatiques, il existait de nombreuses cellules de grandes dimensions, mais de diamètre variable. Ces dernières possédaient un cytoplasme très absorbant, indiquant la présence de grandes quantités d'acides nucléiques cytoplasmiques. Les membranes nucléaires semblaient souvent manquer, par suite du voisinage de nucléotides. Les nucléoles étaient grands, irréguliers, et entourés de zones irrégulières de chromatine, ce qui doit correspondre à une perturbation accentuée du mécanisme nucléaire. De plus les nombreuses cellules de grandes dimensions présentaient de façon presque constante des irrégularités curieuses du cytoplasme, qui contenait souvent des foyers punctiformes avec absorption U. V. intense et entourés d'un halo clair étroit. Dans d'autres cas, des foyers granulaires avec absorption U. V. très faible présentaient un contraste frappant avec une zone en halo de forte absorption.

Mais nulle part encore on n'a pu trouvé de structures pouvant être considérées comme des micro-organismes de nature microbienne.

Ces altérations ont toujours été trouvées dans tous les ganglions lymphatiques examinés provenant de malades atteints de mononucléose infectieuse ; elles ont toujours manqué chez les témoins.

VII. ESSAI D'INTERPRETATION ETIOLOGIQUE

De ces diverses constatations il ressort avant tout qu'il est actuellement impossible de démontrer une origine étiologique de la mononucléose infectieuse par l'action de certains micro-organismes. Les cultures de sang prélevé à la période fébrile restent toujours stériles, aussi bien pour les aérobies que les anaérobies. Les frottis et les coupes provenant de ganglions lymphatiques hypertrophiés de malades à la période aiguë de l'affection, examinés avec diverses méthodes, ne renferment jamais de structures pouvant être considérées comme des micro-organismes de nature bactérienne. Les cultures sont également demeurées négatives. Les rares cas dans lesquels on a trouvé du bacille de Friedländer, du staphylocoque et des bacilles pseudo-diphthériques ne peuvent revêtir aucune signification étiologique ; la présence de ces bacilles, outre qu'elle a toujours été inconstante, se retrouve dans de nombreuses maladies.

Le rapport étiologique entre la mononucléose infectieuse et des bacilles de la famille de *Listerella*, rapport qui a été affirmé par NYFELDT, mérite d'être dis-

cuté en détails. Il est établi que le *Listerella* peut provoquer des infections spécifiques spontanées aussi bien chez l'homme que chez l'animal ; leur fréquence chez ce dernier paraît prouver que les infections à *Listerella* sont des maladies de l'animal. On en a rapporté des épidémies chez le lapin, le veau et le mouton, et même chez le renard argenté. D'autres animaux, singes, gallinacés, peuvent également être atteints.

L'autopsie a révélé l'existence, comme traits anatomopathologiques les plus caractéristiques, de foyers multiples de nécrose hépatique. Chez les mammifères supérieurs, la maladie a pu prendre la forme d'une méningite purulente ou d'une méningo-encéphalite. Au point de vue hématologique, on trouve rarement une mononucléose, mais plus souvent une réaction polymorphonucléaire.

Dans les expériences de WISING sur le lapin, on note une légère mononucléose, une leucocytose très modérée sans modification nette de la proportion entre polymorpho et mononucléaires du sang. D'ailleurs la réaction monocytaire, lorsqu'elle se produit, intervient tout de suite après l'inoculation, ce qui lui fait perdre de sa valeur.

L'inoculation de souches de bacilles de Nyfeldt au singe provoque une septicémie grave avec méningite et encéphalo-méningite, accompagnée d'un leucocytose polymorphonucléaire. Mais ni les faits cliniques, ni les constatations anatomopathologiques ne permettent d'établir une analogie entre cette réaction et la mononucléose infectieuse humaine.

Plus intéressantes seraient les listerelloses humaines, susceptibles de provoquer une méningite purulente plus bénigne que celle due au pneumocoque ou au staphylocoque. Ces affections atteignent plus particulièrement le jeune âge, et présentent un tableau clinique très uniforme. L'infection à *Listerella* chez l'homme donne une image clinique et pathologique très voisine de celle qu'on observe chez l'animal, en particulier chez le mammifère supérieur (singe) : septicémie grave, méningite ou méningo-encéphalite purulente. Mais dans aucun cas on n'observe d'hypertrophie des ganglions lymphatiques. De plus, le bacille est très facilement mis en évidence dans les frottis directs et dans les cultures de liquide céphalo-rachidien ou de sang. Malheureusement les numérations globulaires et les tests sérologiques ont été rarement entrepris. Dans les quelques observations où ces recherches ont été faites, on n'a jamais constaté d'élévation de la mononucléose sanguine ; par contre, on a toujours signalé une agglutination de la souche des *Listerella* homologues, mais pas d'hétéro-agglutinines dans le sérum des malades.

Si l'on rapproche ces faits des constatations faites au cours de la mononucléose infectieuse, on voit que, dans cette dernière maladie, on n'obtient pas de bacilles au cours des cultures sanguines ou ganglionnaires, bien que les prélèvements aient toujours été faits à la période fébrile.

Au point de vue sérologique, il n'existe pas, dans le sérum des malades ayant été antérieurement atteints de mononucléose infectieuse, d'immuni-corps

vis-à-vis des souches de *Listerella* de Nyfeldt en quantité plus importante que chez les témoins. Les cuti-réactions, les injections intra-veineuses d'antigène, la recherche des agglutinines, la réaction de flocculation, n'ont pas modifié les taux sériques des convalescents, par rapport aux résultats obtenus chez les contrôles.

Tous ces faits concordent avec les constatations faites expérimentalement chez l'animal. C'est pourquoi il paraît justifié de penser que les contrastes extrêmes qui existent entre le tableau clinique et anatomopathologique de l'infection à *Listerella*, que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, et la maladie décrite sous le nom de mononucléose infectieuse humaine, de même que les résultats des recherches bactériologiques et sérologiques, s'opposent formellement à l'hypothèse d'une relation pathogénique entre la maladie de Pfeiffer chez l'homme et une infection par un quelconque bacille du groupe *Listerella*.

*
**

A ces constatations négatives, est-il possible d'opposer des faits constructifs, précisant la nature du germe responsable de l'affection qui nous occupe ? Essayons de le faire.

JOHN BLAND, par inoculation au lapin de sang citraté provenant d'un malade atteint de mononucléose infectieuse, a provoqué chez cet animal une maladie indéfiniment transmissible par passages, et identique, tant au point de vue clinique qu'au point de vue pa-

thologique, à la « toxoplasmose » du lapin, les toxoplasmes ayant pu être retrouvés dans les différents organes de l'animal expérimenté. Le sang des lapins infectés, injecté à des singes, provoquait une élévation de la mononucléose sanguine.

Etant données les multiples et profondes différences cliniques et pathologiques qui existent entre la mononucléose infectieuse humaine et la toxoplasmose de l'animal, et tenant compte de la fréquence des infections à protozoaires chez le lapin, l'hypothèse de BLAND, selon laquelle le toxoplasme du lapin était étiologiquement responsable de la maladie de Pfeiffer paraît pas justifiée *a priori*. On peut en effet affirmer qu'il existait une infection toxoplasmique latente chez le premier animal expérimenté, et que le passage a suffisamment augmenté la virulence de la souche pour la rendre pathogénique chez le singe. D'autre part un agent spécifique peut avoir été transmis en même temps que le protozoaire. Le fait demeure cependant que BLAND a réussi à provoquer une image sanguine mononucléaire chez le singe, et ceci est en accord avec les constatations de WISING : le sang hépariné prélevé à la période fébrile de la mononucléose humaine a été inoculé par voie veineuse au lapin, mais n'a provoqué aucune altération clinique ou hématologique chez les survivants. Ainsi les résultats de BLAND n'ont pu être confirmés. A cet égard, il est intéressant de rappeler que les toxoplasmes d'origine animale et humaine ont été biologiquement identiques, selon SABIN et OLITSKY, vis-à-vis des mammifères et des oiseaux ainsi qu'au point de

vue immunité, en provoquant une immunité active entre eux, le sérum de l'un neutralisant les deux souches. Enfin il a été démontré que le sérum des singes convalescents de la toxoplasmose expérimentale peut contenir des anticorps neutralisant vis-à-vis du parasite, tandis que le sérum de convalescents de la mononucléose infectieuse ne renferme pas ces anticorps.

Ainsi il n'existe aucune preuve d'une relation étiologique entre les micro-organismes de nature protozoaire et le germe infectieux responsable de la mononucléose humaine.

Si les inoculations expérimentales restent négatives, il paraît justifié de considérer le succès de la transmission au singe comme établi. Des suspensions fraîches de ganglions lymphatiques prélevés chez des malades au stade aigu de la mononucléose infectieuse et inoculées au singe ont pu provoquer, après une incubation de 8 à 19 jours, des symptômes cliniques atténués, mais comprenant l'hypertrophie ganglionnaire et une augmentation de la proportion des mononucléaires sanguins : ce même état a pu être reproduit après 2 à 5 passages consécutifs. De plus l'image microscopique des ganglions prélevés chez le singe a été très identique à celle des coupes obtenues chez l'homme atteint de mononucléose infectieuse.

Au point de vue de l'examen histologique des biopsies effectuées chez l'homme, il faut noter que tous les spécimens ont présenté l'image typique d'une hyperplasie à grosses cellules pléomorphes, telles qu'elles ont été décrites par la plupart des auteurs. Dans les coupes d'amygdale, on trouve le tableau atypique ri-

che en cellules mononucléaires, décrites par Fox, et souvent aussi les grosses cellules irrégulières et claires signalées par FAHLEN. Chaque fois que des microphotographies de tissu ganglionnaire ont pu être faites, on a trouvé une absorption d'acide nucléique à son maximum vis-à-vis de la lumière ultra-violette. Toutes les altérations cytologiques constatées manquent dans les biopsies de contrôle, et peuvent être considérées comme des phénomènes pathologiques, apparus vraisemblablement sous l'action d'un virus. Car il n'est pas possible de les attribuer à l'expression cytochimique d'une perturbation du système réglant la formation des protéines. L'absence de tout micro-organisme pouvant être considéré comme de nature bactérienne ou protozoaire contribue à étayer l'hypothèse, déjà fondée sur des faits cliniques et anatomopathologiques, que la mononucléose infectieuse de l'homme doit être due à un virus possédant une affinité lymphotrope particulière.

VIII. CONCLUSIONS

I. Primitivement considéré comme un symptôme, ce n'est qu'assez récemment que la fièvre ganglionnaire, appelée également angine à monocytes ou maladie de Pfeiffer, a été isolée en tant qu'entité nosologique ; en même temps que son autonomie clinique était reconnue son étiologie infectieuse, consacrée par le terme de mononucléose infectieuse.

II. Le tableau clinique de l'affection, quoique assez polymorphe, peut se résumer comme suit : une élévation thermique plus ou moins importante et prolongée s'associe à une angine assez sévère, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, une réaction monocyttaire sanguine, parfois des manifestations méningées. L'évolution est généralement bénigne.

III. Si l'aspect clinique de la maladie et la possibilité de sa transmission par inoculation signent bien sa nature infectieuse, il reste à démontrer la nature du microorganisme responsable. Or ni l'examen direct des biopsies ganglionnaires ou amygdaliennes, ni les cultures de sang et de liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de mononucléose infectieuse, n'ont permis de mettre en évidence un germe pathogène spécifique, ni d'en préciser la nature.

IV. La stérilité des tissus et humeurs des malades atteints de mononucléose infectieuse a fait mettre en doute la nature bactérienne de la maladie. Les recherches sérologiques ont écarté l'hypothèse d'une infection à bacille type *Listerella*, que NYFELDT avait considéré comme l'agent pathogène responsable de la maladie de Pfeiffer.

V. En l'absence de constatations positives, l'hypothèse d'un virus filtrant paraît devoir être retenue, étant données : d'une part, la possibilité de l'inoculation de la maladie par l'injection de sang ou de plasma prélevé chez des sujets à la période aiguë de la mononucléose ;

d'autre part, les altérations profondes subies par les cellules ganglionnaires, vraisemblablement sous l'action d'un virus.

VI. Il paraît donc justifié, en l'état actuel de nos connaissances, de considérer la maladie de Pfeiffer comme due à un virus filtrant doué d'une affinité lymphotrope particulière.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
BÉNARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

IX. — RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- ASHBY, WRIGHT. — *The Diseases of Children* Londres 1896.
- ANTON (W.). — *Zbl. f. Bakt. Orig.*, 1934, 131-89.
- ARANY (L.). — *Jahrb. f. Kinderh.*, 1935, 144-48.
- ARNETH (J.). — *Klin. Woch.*, 1938, 17-535.
- BAADER (E.). — *Deut. Arch. f. klin. M.*, 1922, 140-227.
- BAAR (H.). — *Wien. klin. Woch.*, 1922, 35-973.
- BAILEY (G. H.), RAFFEL (S.). — *J. Clin. Invest.*, 1935, 14-228.
- BALDRIDGE (C. W.), ROHNER (F. J.), HANSMANN (G. H.). — *Arch. Int. Med.*, 1926, 38-413.
- BALME (H.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 1-1110.
- BANG (J.). — Inoculation de la mononucléose infectieuse au singe. *Acta Med. Scandin.*, 1942, p. 291.
- BARBER (M.). — *J. Path. Bact.*, 1939, 48-11.
- BECKER (H.). — *Munch. Med. Woch.*, 1931, 78-1594.
- BELOTTI. — *Riforma Med.*, 1896, 12-446.
- BENSON (W. T.). — *Endinburg Med. J.*, mai 1932, p. 63.
- VAN DEN BERGH (L.), LIESSENS (P.), KOVACS (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130-279.
- BERNSTEIN (A.). — *J. Clin. Invest.*, 1934, 13-419.
- BIESTER (H. E.), SCHWARTE (L. H.). — *J. Infect. Dis.*, 1939, 64-135.
- BLAND (J. O. W.). — Glandular fever, *Lancet*, 1930, 219-521.

- *Brit. J. exp. Path.*, 1931, 12-311.
— *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1931, 25-155.
DU BOIS (A. H.). — *Acta Med. Scand.*, 1930, 73-237.
BUCHBINDER (L.). — *Arch. Path.*, 1935, 19-841.
BUNNELL (W. W.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1933, 186-346.
BURN (C. G.). — *J. Bact.*, 1935, 30-573.
BURNET (J.). — *Edinburg Med. J.*, 1927, 34-89.
BUTT (E. M.), FOORD (A. G.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1934-35, 20-538.
BYERS (J. W.). — *Brit. Med. J.*, 1904, i-71.
CABOT (R. C.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1913, 145-335.
CADY (N.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1928, 175-527.
CANTOR (B. W.). — *Brit. Med. J.*, 1930, i-1197.
CHEVALLIER (P.). — *Rev. de path. comp.*, 1928.
CHEVALLIER (P.), BIZE (P. R.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1928, 52.
CISLAGHI (F.). — *Pediatrics*, 1938, 46-637.
CLÉMENT (R.), DELON. — Angine à monocytes et adéno-lymphoïdites aiguës. *Soc. Med. Hôp. Paris*, 8 novembre 1940.
DAVIDSOHN (I.). — *Arch. Path.*, 1934, 18-287.
— *Am. J. Dis. Child.*, 1935, 49-1222.
DAVIDSON (I.), WALKER (P. H.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1935, 5-455.
DAVIDSOHN (I.). — *J. A. M. A.*, 1937, 108-289.
DAVIS (C. M.). — *J. A. M. A.*, 1929, 92-1417.
DELCOURT (A.). — *Policlinico Brux.*, 1905, 14-108.
DEMANCHE (M. R.). — *Sang*, 1938, 12-86.
DESPLATS (H.). — *J. Sc. Méd. Lille*, 1894, 31-71.
DEUSSING (R.). — *Deut. Med. Woch.*, 1918, 44-513.
DOWNEY (H.), MAC KINLEY (C. A.). — *Arch. Int. Med.*, 1923, 32-82.
DOWNEY (H.), STASNEY (J.). — *J. A. M. A.*, 1935, 105-764.
DURNO. — *Brit. Med. J.*, 1900, 11-1313.

- EPSTEIN (S. H.), DAMESHEK (W.). — *New Engl. J. Med.*, 1931, 205-1238.
- EVANS (G.), ROBB (W. A.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 1-1039.
- FAHLEN (T.). — *Nord. Méd.*, 1941, 10-1804.
- FAVRE (M.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1921, 45-395.
- FEDELE (N.). — *La Pediatría*, 1901, n° 4, p. 133.
- FEER (E.). — *Monatschr. Kinderh.*, 1929, 42-157.
- FERY (H.), SCHWARZ (E.). — *Monatschr. Ohrenh.*, 1937, 71-501.
- FILATOW (N.). — *Infektionskrankheiten des Kindesalters*, 1885.
- FOX (H.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1927, 173-486.
- FRAENKEL (E.), MUCH (H.). — *Munch. Med. Woch.*, 1910, n° 13, 685.
- FRENCKER (P.). — *Acta oto-laryng.*, 1928, 13-215.
- FRIEDEMANN (U.), ELKELES (A.). — *Deut. Med. Woch.*, 1931, 57-1097.
- GALLOIS (P.). — *Bull. Méd.*, 1899, p. 361 ; 1901, p. 177.
- GIBSON (H. J.). — *J. Path. Bact.*, 1935, 41-239.
- GILBERT (R.), COLEMAN (M. B.). — *Am. J. Hyg.*, 1925, 5-35.
- GLANZMANN (E.). — *Abhandl. Kinderheilkunde*, Berlin, 1930.
- GORHAM (L. W.), SMITH (D. T.), HUNT (H. D.). — *J. Clin. Invest.*, 1929, 7-504.
- GRAHAM. — *Canad. Med. Rev.*, 1897, 6-111.
- GRIMAUD. — *Soc. Méd. Nancy*, 9 juillet 1941.
- GSELL (O.). — *Deut. Med. Woch.*, 1937, 63-1759.
- GUTHRIE (C. C.). — *Am. J. D. s. Child.*, 1925, 29-492.
- HAINEBACH. — *Deut. Med. Woch.*, 1899, 26.
- HALL (A. J.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 1-1151.
- HOCHSINGER (K.). — *Wien. klin. Woch.*, 1902, 52-257.
- HODSON (R.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 1-295.

- HOERSCHELMANN (E.). — *Jahrb. Kinderheilk.*, 1894, 38-14.
- HORING (F. O.). — *Munch. Med. Woch.*, 1933, 80-883.
- HRABOWSKI (D.). — *Munch. Mer. Woch.*, 1929, 76-1283.
- IRELAND (R. A.), BAETJER (W. A.), RUHRA (J.). — *J. A. M. A.*, 1915, 65-948.
- JANEWAY (C. A.), DAMMIN (G. J.). — *J. Clin. Investig.*, 1941, 20-233.
- JULIANELLE (L. A.). — *Ann. Int. Med.*, 1940, 14-608.
- JULIANELLE (L. A.), PONS (C. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, 40-364.
- JULIANELLE (L. A.), PONS (C. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, 40-362.
- KORSAKOFF (N. S.). — *Arch. Kinderh.*, 1905, 42-193.
- LABEE (M.). — La prétendue fièvre ganglionnaire. *Presse Méd.*, 1901, 31, p. 177.
- LASSEN (H. C. A.), THOMSEN (S.). — *Acta Med. Scand.*, 1940, 104-488.
- LEHNDORFF (H.), SCHWARZ (E.). — *Ergebn. inn. Med.*, 1932, 42, p. 775.
- LEITNER (ST-J.). — *Schweiz. Med. Woch.*, 1940, 70-117.
- LONGCOPE (W. T.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1922, 164-781.
- LUBLINSKI (W.). — *Ztschr. klin. Med.*, 1907, 62-170.
- MARSHALL (E. A.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1939, 9-298.
- MAC KINLEY (C. A.). — *J. A. M. A.*, 1935, 105-761.
- NEUMANN (H.). — *Berl. klin. Woch.*, 1891, p. 1227.
- NYFELDT (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 101-590.
- *Folia Haemat.*, 1932, 47-1.
- *Ugesk. Laeger.*, 1932, n° 11, p. 279.
- *Ugesk. f. Laeger.*, 1937, n° 33, p. 866.
- PFEIFFER (E.). — Das Drüsenfieber *Jahrb. Kinderh.*, 1889, 29-257.
- PIETZONKA (H.). — *Arch. klin. Med.*, 1939, 185-153.

- PISU (I.). — *Boll. sez^e; ital.*, 1938, 10-192, *Soc. int. microbiol.*
- PONS (C. A.), JULIANELLE (L. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 40-360.
- POSTON (B.), UPCHURCH (S. E.), BOOTH (M.). — *J. Pediatr.*, 1937, 11-515.
- PRATT (C. L. G.). — *Lancet*, 1931, 11-794.
- PROTASSOW (N.). — *Jahrb. f. Kinderh.*, 1891, 32-363.
- RADFORD (M.), ROLLESTON (J. D.). — *Lancet*, 1930, 219-11-18.
- RAUCHFUSS (C.). — *Jahrb. Kinderh.*, 1890, 31-461.
- ROHNER (F. J.), BALDBRIDGE (C. W.), HANSMANN (G. H.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Méd.*, 1925-26, 23-221.
- ROLLESTON (J. D.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 1-925.
- ROSENTHAL (N.), WENCKEBACH (G.). — *Klin. Wochensch.*, 1933, 13-499.
- SAPHIR (W.). — *Am. J. Klin. Path.*, 1939, 9-306.
- SCHEER (K.). — Eine Epidemie des Pfeifferschen Drüsenfiebers. Dresde, 1931, Vogel, Leipzig.
- SCHLEISSNER (F.). — *Wien. klin. Woch.*, 1911, p. 310.
- SCHULTZ (W.). — *Med. Klin.*, 1939, 35-11-1507.
- SCHWARZ (E.). — *Ergebn. inn. Med.*, 1932, 43-1.
- SEGERDAL (A. M. W.). — *Brit. Med. J.*, 1929, 11-539.
- SPRUNT (T. P.), EVANS (F. A.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1920, 31-410.
- STANNUS (H. S.), FINDLEY (G. M.). — *Lancet*, 1939, 237-595.
- STUART (C. A.), BURGESS (A. M.), LAWSON (H. A.), WELLMANN (H. E.). — *Arch. Int. Med.*, 1934, 54-199.
- STUART (C. A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1935, 32-861.
- STUART (C. A.), GRIFFIN (A. M.), FULTON, MAC DONALD, ANDERSON (G. E. G.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1936, 34-209.

- STEPP (W.), WENDT (H.). — *Deut. Med. Woch.*, 1930, 56-645.
- TAILLENS. — Symptomatology et diagnostic de la maladie de Pfeiffer. *Rev. Méd. Suisse Rom.*, 25 août 1942, p. 625.
- TAPIE, PLANQUES, DARNAUD, GOURDON, CLAUX. — Angine simulant une leucémie aiguë. *Soc. Méd. Chir. Toulouse*, janvier 1941.
- RELLING (W. H. M.). — *Brit. Med. J.*, 1921, 1-508.
- TIDY (L.), MORLEY (E. B.). — *Brit. Med. J.*, 1921, 1-452.
- TIDY (L.), DANIEL (E. C.). — *Lancet*, 1923, 205-9.
- TIDY (L.). — *Lancet*, 1934, 11, p. 180 et 236.
- TRAUTMANN (G.). — *Jahrb. Kinderh.*, 1904, 60-503.
- WEST (P.). — *Arch. Ped.*, 1896, 13-889.
- WILLIAMS (D.). — *Lancet*, 1897, 1-160.
- WISING (P. J.). — *Acta Med. Scand.*, 1939, 98-328.
— *Acta Med. Scand.*, 1942, 109, p. 507.
— A study of infectious mononucleosis (Pfeiffer's disease) from the etiological point of view. *Acta Med. Scand. supp.*, CXXXIII, 1942.
- WOOLF (L. S.). — *Brit. Med. J.*, 1930, 11-779.
- WRIGHT (H. A.), MAC GREGOR (A. R.). — *J. Path. Bact.*, 1938, 48-470.
- SOHIER (R.). — La mononucléose infectieuse (Adénolymphoïdite aiguë spécifique), 1943.

